

EMPLOI
DE
L'EXTRAIT DU LOBE POSTÉRIEUR D'HYPOPHYSE
DANS LES HÉMORRAGIES UTÉRINES
EN GYNÉCOLOGIE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 26 Janvier 1934

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION MÉDECINE

par

Moïse RABINOWICZ

Né le 20 Août 1906, à Vilno (Pologne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. PERRIN, Professeur.....	Président.
		RICHON, Professeur.....	Juges
		BINET, Agrégé.....	
		ABEL, Agrégé.....	

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

IMPRIMERIE CAMILLE ANDRE ET C^{ie}

**1, BOULEVARD JEAN-JAURÈS, 1
NANCY**

1934

EMPLOI
DE
L'EXTRAIT DU LOBE POSTÉRIEUR D'HYPOPHYSE
DANS LES HÉMORRAGIES UTÉRINES
EN GYNÉCOLOGIE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 26 Janvier 1934

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION MÉDECINE

par

Moïse RABINOWICZ

Né le 20 Août 1906, à Vilno (Pologne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. PERRIN, Professeur.....	{	Président.
		RICHON, Professeur.....		Juges
		BINET, Agrégé.....		
		ABEL, Agrégé.....		

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

IMPRIMERIE CAMILLE ANDRE ET C^{ie}

1, BOULEVARD JEAN-JAURÈS, 1

NANCY

1934

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I O.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I O.

WEISS, O *, I O; BOUIN, O *, I O;

ANCEL, *, I O; GARNIER, *, I O; MACÉ, *, I O; P. PARISOT, O *, I O.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I O.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O *, I O.
Physique	M. DUFOUR, *, I O.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I O.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRÉLICH, *, I O.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I O.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUINSCHOLZ, O *, I O.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I O.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O *, I O.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I O.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I O.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I O.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I O.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I O.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I O.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I O.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I O.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, A O.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A O.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I O.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I O.
Histoire naturelle et parasitologie	M. G. THIRY, *, I O.

Chargés de cours complémentaires :

Pharmacologie	M. M. PERRIN, *, I O, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses	M. J. SIMONIN, A O, agrégé.
Pathologie générale	M. SIMONIN, A O, agrégé.
Clinique gynécologique	M. A. BINET, *, I O, agrégé libre.
Pathologie externe	M. GUILLEMIN, A O, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. DE LAVERGNE, *, I O, professeur.
Propédeutique dermatologique	M. WATRIN, *, I O, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY, *, I O, ag. lib.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, *, I O, agrégé.
Accouchements (Cours théorique)	M. JOB, *, I O, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, *, A O, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A O, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. MUTEL, *, I O, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, *, A O, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. HAMEL, *, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, A O, agrégé.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A O, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. MICHON, docteur.
Propédeutique O.-R. L. (1)	M. AUBRIOT, docteur.

Agrégés en exercice

MM. LAMY, *, I O.
MUTEL, *, I O.
VERMELIN, *, A O.
GUILLEMIN, A O.
ABEL, *, A O.
DROUET, A O.
SIMONIN, A O.

MM. MELNOTTE, *.
WOLFF.
POURCINES.
MERKLEN, A O.
BODART.
CHABOT.
FLORENTIN.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, *, I O; S. REMY, I O; BUSQUET, I O; L. JOB, *, I O;
M. FAIRISSE, I O; BINET, *, I O; BARTHÉLEMY, *, I O; WATRIN, *, I O.
M. E. TRIBOLET, I O, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA FIANCÉE

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR M. PERRIN

Professeur de Thérapeutique et d'Hydrologie

Médecin de l'Hôpital-Sanatorium Villemin

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR L. RICHON

Professeur de Clinique Médicale

à la Faculté de Médecine de Nancy

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BINET

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

Chevalier de la Légion d'Honneur

INTRODUCTION

L'étude physiologique de la post-hypophyse a été commencée dès 1895 par SCHAEFER et OLIVER, et continuée par RENON, DELILLE, THAON, ETIENNE, PARISOT, etc... De ces résultats, il ressort que la post-hypophyse détermine une vaso-constriction, d'où augmentation de la pression, ralentissement du pouls et renforcement des contractions cardiaques. PAL et BONIN ont démontré que l'extrait d'hypophyse influence directement les fibres musculaires lisses des vaisseaux. DALE et BELL, en 1909, montrent nettement l'action de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse sur les fibres musculaires de l'utérus. L'histoire des applications gynécologiques s'ouvre par les travaux de BAB qui, en 1911, montre l'action hémostatique de l'extrait post-hypophysaire dans les métrorragies et ménorragies.

KLOTZ, en 1912, confirme les conclusions de BAB. KOCH, JAKOBS (de Bruxelles) considèrent la médication post-hypophysaire comme supérieure à l'ergotine et l'adrénaline, à condition de la continuer assez longtemps. FROMME, en 1912, montre des bons résultats dans le traitement de l'aménorrhée. DEUTSCH, de Vienne, en 1914, applique la post-hypophyse au traitement des métrorragies des jeunes filles à la puberté. JAYLE montre les multiples applications de la post-hypophyse en gynécologie et surtout dans le traitement des métrorragies.

Sur le conseil de notre Maître, M. le Professeur BINET, qui a eu recours, dans quelques cas d'hémorragie utérine, à l'extrait post-hypophysaire, nous avons rassemblé les observations sur ce traitement, éparses dans la littérature, et tenté d'en faire une étude critique. Nous nous bornerons à envisager l'action post-hypophysaire dans les hémorragies utérines, qui sont indépendantes de tout état de gravidité.

Nous étudierons tout d'abord les notions que nous possédons sur la pharmacodynamie des extraits post-hypophysaires, de même que celles acquises sur l'étiologie et la pathogénie des métrorragies, ce que nous montrera le bien-fondé de ce traitement.

Nous passerons ensuite en revue les travaux des différents auteurs et les résultats qu'ils ont obtenus.

Enfin, nous citerons les observations, le mode d'emploi de la post-hypophyse, et les conclusions que nous avons tirées de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

A. — APERÇU ANATOMO-HISTOLOGIQUE DE L'HYPOPHYSE

I. — RESUME ANATOMIQUE.

L'hypophyse, ou glande pituitaire, est un organe médian, impair, logé dans la selle turcique chez l'homme et les vertébrés supérieurs.

Attachée au diencéphale par la tige infundibulaire, elle se compose de deux parties principales : le lobe antérieur, ou « *pars glandularis* », et le lobe postérieur, ou « *pars nervosa* ». Entre ces deux lobes se trouve la « *pars intermedia* », dont le volume et la distribution varient notablement selon les espèces. Enfin, on distingue également la « *pars tuberalis* » qui longe l'infundibulum et se prolonge sous le plancher du III^e ventricule cérébral. Chez les animaux inférieurs, ces diverses parties sont en général bien différenciées et facilement séparables. Dans les espèces supérieures, au contraire, les lobes sont plus intimement unis et leur séparation est souvent malaisée.

Le lobe antérieur dérive de la paroi ectodermique de la cavité buccale et constitue la partie la plus volumi-

neuse de la glande pituitaire. La « *pars intermedia* », formée également par l'ectoderme buccal, est ordinairement accolée à la « *pars nervosa* » qui provient de l'ectoderme neural et conserve des rapports de continuité avec l'encéphale. La « *pars intermedia* » n'a pratiquement pas d'existence autonome, et chez l'homme notamment, elle doit être considérée comme un simple prolongement du lobe antérieur (R. COLLIN, L. BERGER).

Le poids moyen de la glande totale chez l'homme est de 0,6 gramme.

II. — RESUME HISTOLOGIQUE.

Le lobe antérieur est formé par un stroma conjonctif et des vaisseaux sanguins, qui séparent des cellules épithéliales, disposées le plus souvent en amas ou en cordons.

Parmi ces cellules, les unes se colorent difficilement : ce sont des cellules principales ou chromophobes. Les autres, cellules chromophiles, se divisent en deux groupes selon leur affinité pour les colorants. Les unes prennent les couleurs acides : ce sont les cellules éosinophiles ; les autres cellules, basophiles, fixent les colorants basiques.

Les différentes réactions des granulations correspondent à divers stades de fonctionnement de la cellule glandulaire. Le cytoplasme des cellules chromophobes se charge de granulations sécrétoires, qui sont d'abord éosinophiles, puis deviennent oxyphiles. Selon les recherches de notre Maître, M. le Professeur R. COLLIN, les deux

espèces de cellules chromophiles ne diffèrent que par la concentration de leurs constituants chimiques.

Un grand nombre d'auteurs soutiennent qu'il existe deux sortes de cellules et deux produits de sécrétion.

Le *lobe postérieur* est formé par des fibrilles collagènes et par des fibres nerveuses. Au milieu de ce stroma, on trouve des noyaux, des capillaires et des amas de cellules pigmentaires. La structure du *lobe intermédiaire* varie plus ou moins selon les espèces. On y rencontre des formations kystiques remplies de colloïde et des cellules épithéliales analogues à celles du lobe antérieur.

Enfin, dans l'épaisseur de la *tige pituitaire*, on observe des éléments glandulaires et des masses colloïdes qui voisinent avec des fibres amyéliquies.

B. — PHYSIOLOGIE DU LOBE POSTERIEUR DE L'HYPOPHYSE

On a acquis par l'expérimentation physiologique un bon nombre de résultats concernant le lobe antérieur ; mais il n'en est pas de même pour le lobe postérieur. Rappelons seulement les fonctions du lobe antérieur, puisque c'est le lobe postérieur qui nous intéresse.

Les fonctions du lobe antérieur portent, d'une part, sur le développement somatique de l'individu, et spécialement sur son développement squelettique ; d'autre part, sur les glandes génitales : ovaire et testicule, dont

elles règlent la maturation et l'évolution au cours de l'existence du sujet.

En ce qui concerne le lobe postérieur, sa physiologie est presque inconnue.

Son ablation n'entraîne l'apparition d'aucun symptôme et sa transplantation chez un animal normal n'exerce pas d'action et ne corrige pas les troubles dus à l'hypophysectomie (L. BROUHA).

On ne sait donc pas si le lobe postérieur d'hypophyse possède une sécrétion spécifique.

Les seules cellules qui paraissent capables de donner naissance à une sécrétion proviennent du lobe antérieur et de la « *pars intermedia* », puisqu'elles ont une structure glandulaire.

M. le Professeur COLLIN a émis l'hypothèse que le lobe postérieur est un lieu de transformation des produits de sécrétion provenant des lobes antérieur et intermédiaire. Ces produits se modifieraient pendant leur passage à travers le lobe postérieur. Selon une autre hypothèse, le lobe postérieur est considéré comme un simple émonctoire, destiné à assurer le passage des produits élaborés dans le reste de la glande, vers le tuber cinereum et le III^e ventricule.

Toutes ces hypothèses ne sont pas appuyées par des faits d'observation et d'expérience, et on doit avouer, dit BROUHA, que la nature exacte de la physiologie du lobe postérieur est encore inconnue.

CHAPITRE DEUXIEME

A. — PHARMACODYNAMIE DES EXTRAITS DE LOBE POSTERIEUR

Si on remplace la greffe par l'injection d'extraits de l'organe en question, les faits observés deviennent d'ordre pharmacodynamique.

Les effets pharmacodynamiques des extraits post-hypophysaires sont nombreux.

Nous étudierons seulement les actions post-hypophysaires qui ont un rapport avec notre travail. Nous laisserons de côté, par exemple, l'une des principales propriétés de la post-hypophyse, son action antidiurétique.

Nous étudierons l'action que les extraits post-hypophysaires exercent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux sur la coagulabilité sanguine, sur la musculature lisse de l'utérus et de la glande mammaire, sur l'ovaire, donc sur la sphère génitale, et réciproquement l'influence des modifications utéro-ovariennes sur l'activité de ces substances.

I. — ACTION DES EXTRAITS SUR LA CIRCULATION ET LE CŒUR.

L'action des extraits sur les vaisseaux a été une des plus étudiées. OLIVER et SCHOEFER, en 1895, en injectant des extraits glycélinés, constatent une augmentation de la pression, avec ralentissement et renforcement des pulsations. La plupart des auteurs obtiennent les mêmes résultats. Certains, cependant, montrent que l'hypertension disparaît à mesure qu'on renouvelle les injections (HERRING, CLAUDE et PORAK).

L'action hypertensive n'atteint pas tous les vaisseaux, dans le domaine de l'artère pulmonaire il y a hypotension, ce qui explique les effets heureux de la post-hypophyse dans le traitement des hémoptysies.

Il a été démontré aussi que les vaisseaux rénaux ne sont pas contractés par les extraits hypophysaires. On admet actuellement, dit le Professeur CARNOT, qu'il existe dans le lobe postérieur deux hormones : une, vaso-constrictive et hypertensive ; l'autre, vaso-dilatatrice et hypotensive. Ces deux hormones contrarient leurs effets, suivant les conditions d'expériences, les animaux et les organes considérés.

En général, on admet que l'extrait de lobe postérieur augmente la pression en déterminant la constriction de la plupart des vaisseaux, à l'exception des vaisseaux rénaux et pulmonaires (AMIAUX, L. BROUHA et H. SIMONNET).

Le cœur réagit aussi d'une façon contradictoire à

l'hypophyse ; il faut admettre, d'après P. CARNOT, l'existence d'hormones toniques et ralentissantes du cœur, à côté de substances antagonistes tachycardisantes.

II. — ACTION SUR LA COAGULATION DU SANG.

Le lobe postérieur accélère la coagulation du sang, tandis que le lobe antérieur retarde la coagulation, ce qui a été démontré par WEIL et BOYÉ en 1909.

Notre Maître, M. le Professeur PERRIN, étudiant le rôle anti-hémorragique de l'extrait post-hypophysaire, constate qu'il est dû principalement à son action sur la coagulabilité sanguine.

L'action hémostatique des extraits a été utilisée avec succès par RIST dans les hémoptysies, et par ANOSOFF dans les hémorragies des ictériques.

III. — ACTION SUR LES FIBRES MUSCULAIRES LISSES.

Cette action est importante au point de vue de l'utilisation thérapeutique.

Dès 1910, les travaux de HOUSSAY ont attiré l'attention sur l'effet qu'exerce l'extrait post-hypophysaire sur les fibres lisses des canaux galactophores : sous l'influence de la post-hypophyse, l'excrétion lactée augmente. La sécrétion lactée est, au contraire, augmentée par l'extrait de lobe antérieur, comme l'ont montré STRICKER et GRUETER, de Strasbourg.

Les expérimentations de BELL et d'OTT ont établi l'action constrictive du lobe postérieur sur les fibres musculaires de l'intestin.

Mais c'est surtout sur les fibres musculaires lisses de l'utérus que l'action constrictive d'extrait post-hypophysaire est nette et donne des bons résultats en thérapeutique.

Cette propriété constrictive est largement appliquée en obstétrique :

1° Dans l'atonie primaire ou secondaire de l'utérus à la fin de la grossesse ;

2° Pour accélérer le travail ;

3° Dans le cas de grossesse prolongée, par suite d'absence de contractions.

FRIES et FISCHER recommandent également l'extrait comme mesure préventive contre les ménorragies post-partum.

En gynécologie, l'action constrictive de la post-hypophyse est utilisée contre les métrorragies avec un bon succès, ce qu'ont montré BAB, DALCHE, JAYLE, etc...

On utilise encore cette propriété pour titrer les extraits eux-mêmes. On enregistre graphiquement la contraction d'une corne utérine de cobaye plongée dans une solution de Ringer, contenant l'extrait à titrer. Le tracé ainsi obtenu est comparé à celui d'une solution standard de post-hypophyse au taux fixé une fois pour toutes. On obtient ainsi un titrage physiologique rigoureux.

IV. — ACTION SUR L'OVAIRE.

LESAGE, dans sa thèse, conclut que l'hypophyse a une action frénatrice sur l'ovaire. Il se base sur la physiologie de la glande, sur l'aménorrhée constatée par divers auteurs dans les hypertrophies hypophysaires et l'atrophie génitale, constatée dans les divers syndromes pituitaires. Aussi traite-t-il, chez les jeunes filles à la puberté, les ménorragies dues à l'hyperovarie par l'opothérapie hypophysaire avec de bons résultats.

DALCHÉ reconnaît à l'extrait post-hypophysaire l'action frénatrice sur la sécrétion interne de l'ovaire, observée par RENON.

Nous voyons donc que l'extrait post-hypophysaire a sur l'appareil utéro-ovarien une grande influence qui se résume :

1° Par l'action constrictive sur la musculature lisse de l'utérus ;

2° Par l'action vaso-constrictive sur les vaisseaux utéro-ovariens ;

3° Et par l'action frénatrice sur la sécrétion interne de l'ovaire.

B. — INFLUENCE DE L'APPAREIL UTERO-OVARIEN SUR L'ACTION DES EXTRAITS POST-HYPOPHYSAIRES

Les extraits post-hypophysaires déterminent des contractions de l'utérus dans toutes les conditions de la vie sexuelle : virginité, œstrus, gestation, avant la puberté, après la castration. Mais l'intensité de la réponse utérine pour la même dose d'extrait est en relation avec la sensibilité de l'organe.

Les travaux de CORNER, CLARK, KRAUSS, PARKER, BROUHA, SIMONNET, etc..., démontrent que la valeur de la contractilité de l'utérus est en relation directe avec la sécrétion de l'ovaire.

BROUHA et SIMONNET ont montré, en expérimentant sur le rat, que l'action ocytocique des extraits post-hypophysaires atteint son maximum au moment de l'œstrus.

Pendant la gestation, les extraits hypophysaires augmentent également la valeur des contractions utérines, mais ils ne sont pas capables de provoquer l'avortement, au moins dans la première moitié de la gestation.

La castration modifie la sensibilité utérine aux extraits post-hypophysaires. La suppression de la sécrétion interne de l'ovaire entraîne la dégénérescence plus ou moins marquée de l'utérus avec diminution ou disparition de ses propriétés contractiles.

On peut augmenter la sensibilité de l'utérus aux extraits de lobe postérieur par l'injection d'extraits ovariens et placentaires.

MIURA, après avoir administré à des lapins des extraits lipoïdiques de placenta et d'ovaire, constate une augmentation nette de la sensibilité de l'utérus.

BROUHA et SIMONNET ont également constaté que par l'injection de folliculine à des cobayes impubères ou pubères, on modifie la réponse de leur utérus *in vitro* à l'extrait post-hypophysaire.

Par l'injection préalable de folliculine, on peut rendre à l'utérus d'un animal castré la sensibilité aux extraits post-hypophysaires égale à celle d'un animal normal.

On voit donc que l'ovaire, par l'intermédiaire de sa sécrétion interne, détermine le pouvoir contractile de l'utérus et, par conséquence, exerce une influence sur l'action des extraits post-hypophysaires.

CHAPITRE TROISIEME

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DES HEMORRAGIES UTERINES

On désigne sous le nom de *ménorragies* les *hémorragies* utérines qui se font à l'occasion ou au moment des règles, par opposition aux *métrorragies* qui se produisent à n'importe quel moment du cycle génital.

Parmi les *ménorragies*, on envisage à part les cas dans lesquels le flux menstruel est trop abondant (*hyperménorrhées*) et ceux dans lesquels il revient trop souvent (*polyménorrhées*). Les *hyperménorrhées* peuvent être le fait soit d'une lésion de l'appareil génital, soit de troubles de l'afflux sanguin ou de la coagulation du sang, soit enfin de troubles vaso-moteurs.

Les lésions qui provoquent les hémorragies altèrent soit le fonctionnement de la muqueuse, soit de la musculuse utérine. Parmi les lésions de la muqueuse, il faut placer tout d'abord les endométrites ; mais plusieurs cas d'hémorragie sont dus aux tumeurs de l'endomètre, aux lésions de l'ovaire, qui entraînent un état hyperplasique de la muqueuse utérine. Enfin, la muqueuse peut rester normale ; les hémorragies sont alors sous la dé-

pendance d'un trouble endocrinien. En ce qui concerne les hémorragies dues aux lésions de la musculature utérine, elles sont dues souvent à la diminution de la contractilité du muscle et de ses vaisseaux. Il s'y ajoute très fréquemment un trouble de fonctionnement de l'ovaire.

Pour certains auteurs, NORRIS, VOGT, ZWEIFEL, etc., l'endomètre a une fonction endocrine dont les effets retentissent sur l'ovaire, qui est responsable de l'hémorragie. Ainsi expliquent-ils l'hémorragie utérine, due au fibrome qui provoque l'hyperplasie de la muqueuse. Enfin jouent un très grand rôle dans l'étiologie des hémorragies le myome utérin, la métrite parenchymateuse, l'hypermétrie du myomètre, la sclérose utérine.

Comme autre cause de l'*hyperménorrhée*, on envisage la congestion active et passive de l'utérus. Parmi les causes de congestion active, il faut citer tout d'abord la fatigue sous toutes ses formes, soit d'ordre professionnel, ou d'ordre sportif. Les excès sexuels jouent aussi un rôle évident dans leur production. Sous l'influence de l'un ou l'autre de ces facteurs, il se produit une hyperémie de l'appareil génital qui explique l'exagération du flux menstruel.

Parmi les causes de congestion passive, il faut signaler tout d'abord les affections cardiaques. On sait, depuis les travaux de LANDOUZY, DALCHÉ, que l'*hyperménorrhée* est fréquente dans le rétrécissement mitral primitif, mais toutes les cardiopathies, à leur période d'insuffisance ventriculaire, peuvent déterminer les hémorragies menstruelles prolongées (LACAVE-LAPLAGNE: *Hémorragies utérines dans les maladies du cœur*, thèse de Paris, 1928).

Les troubles de la coagulation sanguine jouent aussi un rôle dans la production des *ménorragies*.

C'est ainsi qu'on peut expliquer, d'après certains auteurs, les hyperménorrhées qu'on note quelquefois au cours de la fièvre typhoïde, variole, tuberculose, etc...

Pour WEIL, un certain nombre de *ménorragies essentielles* de la puberté ou de la ménopause relèveraient uniquement du défaut de la coagulation sanguine.

Dans quelques cas, les hémorragies semblent être sous la dépendance d'une lésion des glandes endocrines. KOCHER a noté qu'après ablation partielle ou totale de la thyroïde, on peut voir se produire des *ménorragies*. Mais l'hyperfonctionnement de la glande peut aboutir au même résultat. Il y a encore des ménorragies dues aux troubles nerveux.

FABRE, dans sa thèse, démontre le rôle qu'un choc émotionnel ou traumatique survenant au moment des règles peut avoir dans leur apparition.

En ce qui concerne les « *polyménorrhées* », qui se distinguent par la plus grande fréquence des règles, elles sont dues uniquement aux lésions de l'ovaire qui, lui seul, règle le rythme menstruel.

Nous allons maintenant passer en revue les causes de *métrorragies*, c'est-à-dire les hémorragies utérines, qui surviennent en dehors du cycle génital, ou qui n'ont aucune périodicité. Les *métrorragies* peuvent être liées à l'évolution d'une grossesse, ou peuvent se produire dans le post-partum ; nous n'envisagerons que celles qui sont indépendantes de tout état de gravidité. Les causes de ces hémorragies sont multiples : elles sont dues, soit

aux lésions de l'utérus ou des annexes, soit à un trouble de fonctionnement de l'ovaire.

Les hémorragies liées à une lésion utérine sont souvent dues aux inflammations de l'endomètre. Les altérations de l'épithélium et des petits vaisseaux les expliquent. Dans les fibromes, les hémorragies tirent leur origine de la lésion de la muqueuse, des vaisseaux, de la musculature et des lésions concomitantes de l'ovaire, etc... Le cancer du col donne aussi des hémorragies, de même que le polype utérin.

Dans les *métrites aiguës*, les métrorragies vraies sont rares, et tout se borne le plus souvent à quelques pertes purulentes de sang. Ces pertes sanguinolentes sont en rapport avec la congestion intense de l'utérus, qui accompagne la métrite. Lorsque l'infection reste localisée à l'utérus, elles cèdent rapidement ; leur persistance est surtout le fait de la propagation de l'inflammation aux trompes, à l'ovaire ou au petit bassin.

Bien souvent, l'examen le plus minutieux ne montre aucune lésion utérine ou annexielle. On groupe ces cas sous le nom de *métrorragies fonctionnelles*. Ces hémorragies sont le fait d'une évolution anormale de la couche glandulaire de l'endomètre ou d'une insuffisance fonctionnelle de la trame conjonctive.

En outre, quelques auteurs (GALLARD, DOLERIS) les attribuent à la contraction insuffisante du muscle utérin, envahi par la sclérose.

D'après COTTE, ces hémorragies sont dues, dans la majorité des cas, à un trouble du fonctionnement de l'ovaire. Les recherches de BRENNECKE, d'HALBAN, de ROB (cités par COTTE), ont montré que les altérations

de la muqueuse ou de la musculieuse sont souvent dues à un trouble du fonctionnement de l'ovaire. Les hémorragies de la puberté et de la ménopause sont provoquées le plus souvent par ce processus.

CHAPITRE QUATRIEME

APPLICATION DES EXTRAITS POST-HYPOPHYSAIRES DANS LES HEMORRAGIES UTERINES EN GYNECOLOGIE

Parmi les différents moyens hémostatiques, les uns constituent des procédés mécaniques, physiques ou chimiques destinés à assurer directement l'hémostase ; les autres visent à arrêter les hémorragies, en modifiant le régime circulatoire de l'utérus, la coagulabilité du sang ou le fonctionnement des ovaires. Leurs indications respectives dépendent pour autant de la nature et des causes des métrorragies, que des conditions étiologiques et cliniques dans lesquelles elles se présentent.

La post-hypophyse est employée, d'une part, comme médicament d'urgence symptomatique : grâce à son action constrictive sur les fibres musculaires lisses de l'utérus et vaso-constrictive sur les vaisseaux utéro-ovariens, et grâce à son action sur la coagulabilité sanguine ; d'autre part, comme médicament opothérapique, seul ou associé avec d'autres glandes, agissant dans ce cas comme frénateur de l'hypersécrétion ovarienne.

BAB est le premier qui ait employé la post-hypophyse en injections sous-cutanées dans les métrorragies. Pour lui, la pituitrine réussissait même lorsque l'hydrastis ou l'ergotine auraient échoué. Il la recommande dans les endométrites, métrites, ménorragies, dues à une hyperactivité ovarienne, comme dans les hémorragies résultant d'affections inflammatoires des annexes, de la présence de myomes ou de kystes de l'ovaire. Il rapporte trente cas de métrorragies où l'injection de pituitrine a arrêté l'hémorragie ; dans dix cas au bout d'un jour, dans onze cas au bout de deux jours, dans sept cas au bout de quatre à huit jours ; deux cas seulement furent sans résultat. Dans quatre cas, l'hémorragie récidiva ; dans six autres cas, il se produisit après quelque temps d'arrêt une faible perte de sang. Dans les hémorragies résultant des myomes, il a obtenu des résultats remarquables ; chez une malade de 47 ans, quatre centimètres cubes de pituitrine firent cesser une hémorragie qui durait depuis deux semaines et demie.

LEHMAN a essayé aussi la post-hypophyse dans le traitement des *myomes* accompagnés d'hémorragie ; il rapporte quatre cas, dont un seul y fut favorablement influencé. Pour les trois autres, il fut obligé de recourir à d'autres moyens, parce que la post-hypophyse à elle seule ne suffisait pas à arrêter l'hémorragie. Il a traité quatre cas d'*endométrite* par des extraits post-hypophysaires en cachet, en obtenant ainsi des résultats satisfaisants ; trois malades ayant eu des *ménorragies* abondantes ont été guéries par l'administration de la post-hypophyse per os. LEHMAN rapporte encore quelques cas de *métrorragies ménopausiques*, traitées par lui avec

succès ; de même, il cite sept cas de *ménorragies* de la puberté, qui furent très bien influencés par le traitement post-hypophysaire.

En outre, il rapporte trois cas d'affections des annexes, accompagnées d'hémorragies et traitées avec succès par la post-hypophyse ; un cas de rétroversion congénitale avec des règles abondantes, durant quatorze jours, qui, après sept injections de post-hypophyse, ont été réduites à une durée de huit jours ; quatre cas de métrorragie sans cause évidente, améliorés, nettement, par le même traitement. Pour LEHMAN, toutes les hémorragies, dues aux *métrites*, à l'*atonie utérine* ou à la *stase sanguine*, sont bien influencées par l'extrait post-hypophysaire. En ce qui concerne le traitement des hémorragies, dues aux *affections annexielles*, l'auteur met en garde contre le danger que peut comporter le traitement post-hypophysaire, qui, par les contractions utérines, peut révéler une infection latente.

Le traitement post-hypophysaire est surtout efficace, dit-il, dans les *ménorragies* des jeunes filles à la puberté.

KRATOCHVIL rapporte aussi des bons résultats obtenus par lui dans le traitement des *métrorragies* par la post-hypophyse.

DEUTSCH, de Vienne, qui a soumis au traitement post-hypophysaire plusieurs cas d'hémorragies utérines de différentes provenances, est arrivé à la même conclusion que LEHMAN : ce sont surtout les *ménorragies* des jeunes filles à la puberté qui sont le mieux influencées par le traitement hypophysaire.

Pour la plupart, c'étaient les cas, dit-il, où le traitement habituel des hémorragies : ergotine, hydrastis,

etc..., n'ont pas réussi. Le traitement consistait en injections sous-cutanées ; au total, il faisait quinze à vingt injections d'un centimètre cube de pituglandol tous les trois jours et, en général, cela suffisait. S'il n'obtenait pas de résultats satisfaisants, il soumettait les patientes, après quatre semaines de repos, à une nouvelle cure, suivie cette fois d'amélioration notable. Il constatait, en outre, que l'état général des malades s'améliorait et il n'a jamais observé d'accidents dus aux injections post-hypophysaires.

En France, c'est JAYLE, le premier, qui a attiré l'attention sur les multiples applications de l'extrait de l'hypophyse en gynécologie. Il dit avoir obtenu des résultats satisfaisants en traitant avec les extraits post-hypophysaires les métrites, la subinvolution utérine avec métrorragie, la salpingite chronique non suppurée, l'ovaire, etc... Il constate que l'opothérapie post-hypophysaire est utile chez les jeunes femmes tourmentées par les poussées congestives pelviennes sans lésions macroscopiques des ovaires ou des trompes. Il ajoute que la médication post-hypophysaire peut remplacer dans certains cas la radiothérapie et la radiumthérapie dans certaines de leurs indications. Il la substitue à la radiothérapie dans les petits fibromes s'accompagnant d'hémorragie, surtout lorsqu'il s'agit de malades d'une quarantaine d'années, par conséquent approchant de la ménopause ; mais cette médication n'empêche pas l'évolution du fibrome.

Il a utilisé aussi la post-hypophyse comme médicament symptomatique dans les hémorragies, dues au cancer du col, mais sans résultat. Dans les hémorragies dues

au polype muqueux, ou à l'hypertrophie adénomateuse de la muqueuse utérine, l'action de l'extrait post-hypophysaire ne lui paraît pas non plus effective.

Dans les *ménorragies* des jeunes filles à la puberté, il a vu des règles se régulariser sous l'influence du traitement. Il recommande enfin la thérapeutique post-hypophysaire pour toutes les hémorragies. C'est ainsi qu'en août 1914, il l'a préconisée contre les hémorragies des plaies de guerre. Il la recommande aussi à titre préventif après toutes les opérations où il craint un suintement sanguin.

JAYLE emploie la post-hypophyse en injections sous-cutanées. A sa demande, les laboratoires Choay ont préparé une série de solutions : 1, 2, 3, 4. La solution Choay n° 4 est dosée en sorte que l'ampoule réponde à 20 centigrammes de glande fraîche ; la solution n° 3 représente de même 13,3 centigrammes ; la solution n° 2 équivaut à 10 centigr. et la solution n° 1 à 5,5 centigrammes de glande fraîche. Il commence toujours par la dose n° 2 et s'y maintient, en général, parce qu'elle suffit ; exceptionnellement, il passe au n° 3 ou au n° 4. La thérapeutique hypophysaire, d'après lui, doit être longuement continuée, parfois durant des années, avec des espacements de plusieurs mois. Il l'établit le plus souvent ainsi : une piqûre trois fois par semaine pendant quatre à six semaines, ensuite deux fois par semaine pendant un mois ; enfin, une fois par semaine pendant deux ou trois mois. Pendant la période des règles, il la prescrit souvent tous les jours ou tous les deux jours ; en général, la durée du traitement est en rapport avec l'intensité des pertes.

POULIOT partage l'avis de JAYLE en ce qui concerne les métrites avec hydrorrhée ; en quelques jours de traitement post-hypophysaire, il voit les sécrétions utérines se tarir. D'après lui, la médication post-hypophysaire peut amener une amélioration dans toutes les infections utéro-annexielles chroniques, dans la stase et engorgements utérins et péri-utérins. Il admet que l'injection hypodermique d'hypophyse détermine une sorte d'automassage utérin, qui favorise la circulation de retour et vide par expression le contenu des culs-de-sacs glandulaires. Il signale aussi qu'il emploie la médication post-hypophysaire comme médicament stimulant chez les génitales déprimées et asthéniques.

Dans les *ménorragies*, il institue un traitement prophylactique en prescrivant une injection tous les deux ou trois jours qui précèdent les règles ; il cesse le traitement dès l'apparition de l'écoulement pour ne reprendre que le cinquième jour, s'il y a lieu ; dans ce cas, il reprend les injections quotidiennes jusqu'à la cessation des pertes.

Dans les *métrorragies*, il obtient des résultats très variables suivant la cause. Les cas les plus favorables sont ceux où l'hémorragie utérine est sous la dépendance d'une hypersécrétion ovarienne, en particulier les hémorragies de la ménopause et des scléroses utérines. Dans ces cas aussi, il emploie la post-hypophyse en injections hypodermiques ; il ne l'administre par la voie buccale que pour prolonger l'effet d'une médication commencée par la voie hypodermique.

Par la bouche, il prescrit des cachets ou des comprimés dosés à 5 centigrammes (correspondant à 20 cen-

tigrammes de glande fraîche) s'il s'agit de préparation de lobe postérieur. Dans le cas où il prescrit l'extrait de glande totale, les prises sont de 10 centigrammes ; des uns ou des autres, il donne d'un à quatre par jour. Pour les injections hypodermiques, il s'adresse le plus souvent aux solutions n° 2 et n° 3, la solution n° 4 est employée uniquement dans le traitement d'urgence des métrorragies. Dans les cas graves, il injecte même coup sur coup le contenu de deux ampoules.

DALCHÉ, LESAGE ont eu recours à la médication hypophysaire dans plusieurs cas de *métrorragie* avec un bon succès. Ils ont employé la poudre d'hypophyse, seule ou associée à d'autres traitements. Dans les *dysménorrhées intermenstruelles*, DALCHÉ prescrit l'hypophyse dès la fin des véritables règles et la continue jusqu'à la terminaison des fausses règles.

MOSSÉ et FABRE ont aussi traité les *ménorragies* abondantes chez les jeunes filles à la puberté par l'extrait post-hypophysaire, et ils ont obtenu d'excellents résultats : à la deuxième ou troisième injection, les hémorragies cessaient. De plus, une série de six à huit piqûres mettaient ces jeunes filles à l'abri du même inconvénient pour le mois suivant. Chez celles qui avaient tendance à de nouvelles pertes, deux injections administrées quelques jours avant la date présumée des règles suffisaient à les libérer de cet ennui. Dans les *métrorragies ménopausiques*, dues, comme FORGUE et MASSABUAU l'ont démontré, à une excitation ovarienne, l'hypophyse leur a fourni de beaux succès. Il a suffi de trois ou quatre injections pour arrêter des pertes de sang qui, parfois, duraient depuis plusieurs semaines ; quelques-unes de leurs

malades n'ont pas revu dans la suite leurs règles, et leur ménopause s'est définitivement établie.

Dans les *métrorragies* des fibromes, ils ont quelquefois employé l'extrait post-hypophysaire ; mais il n'agit là que pendant un temps très court, et le traitement chirurgical offre un moyen beaucoup plus sûr. Dans une variété de *métrorragie* remise en lumière pendant la guerre, qu'ils appellent *métrorragie émotive*, et qui semble due à un hyperfonctionnement ovarique d'origine émotive, l'hypophyse leur a toujours été fidèle. Ils l'ont peu employée dans le traitement des hémorragies dues aux *polypes*, *cancers* de l'utérus, aux *kystes de l'ovaire*. Il est certain que l'hypophyse agit pour peu de temps sur le symptôme, et ils estiment l'intervention chirurgicale s'imposant, qu'il y a mieux à faire qu'à s'attarder à de tels essais.

Dans la *métrite hémorragique*, les résultats ont été médiocres, ce qui tend à prouver que l'hypophyse ne peut trouver d'emploi quand il y a infection de l'endomètre. Pour FABRE, l'extrait post-hypophysaire est un puissant hémostatique d'urgence ; d'après lui, il doit être préféré à l'ergotine. DALCHÉ, en effet, a montré combien souvent l'ergotine était infidèle. A la vaso-constriction provoquée par l'ergotine succède, disait-il, une vaso-dilatation qui renouvelle, et souvent exagère l'hémorragie primitive.

FABRE emploie la solution Choay n° 4 en injections sous-cutanées à quarante-huit heures d'intervalle, par séries de six à huit, ou des cachets et comprimés à 5 centigrammes, quatre cachets par jour. Il n'a jamais observé d'accidents dus aux injections, comme pâleur de la face, angoisse ou tendance syncopale, ce qu'ont

signalé divers auteurs. Il ne tient pas compte de la pression artérielle chez des malades ; d'après lui, l'influence de l'hypophyse sur la pression est à peu près nulle.

TURPAULT partage dans l'ensemble l'avis de FABRE, mais reste persuadé que c'est uniquement par son action constrictive que le lobe postérieur agit sur les *métrorragies de la puberté* et de la *ménopause*.

PIERRA signale qu'il n'a jamais employé la post-hypophyse en cachets, mais toujours en ampoules, et il précise avoir utilisé les ampoules Choay n° 4 en injections intramusculaires. Ce mode de traitement n'a déterminé aucun incident grave. Il a constaté des coliques utérines, et parfois de véritables contractions rythmiques, apparaissant presque immédiatement après l'injection. Cela n'a rien de surprenant si l'on se rappelle l'action habituelle de la post-hypophyse en obstétrique.

Il est du même avis que FABRE en ce qui concerne l'efficacité de la médication post-hypophysaire contre les *ménorragies*, et plus encore contre les règles traînantes que contre les règles trop abondantes. Il pratique une série de six injections quotidiennes, en commençant le quatrième jour des règles, et parfois une nouvelle série de trois ou quatre avant les règles. Les résultats sont généralement bons et il n'a pas enregistré plus de 8 ou 10 % d'échecs. Il a eu recours à la post-hypophyse comme « hémostatique d'urgence », mais il n'a guère obtenu que les résultats médiocres, et surtout inconstants, très inférieurs à ceux que lui ont donnés le chlorhydrate d'émétine, par exemple, ou certaines préparations d'ergot de seigle.

COTTE ne prescrit l'hypophyse que chez des malades dont la tension artérielle est normale, et qui ne présentent aucune lésion cardio-vasculaire. Les extraits injectables, dosés à 5 centigrammes d'extrait par centimètre cube, ne doivent être employés, d'après lui, que dans des cas urgents où l'on recherche un effet immédiat. Ils sont très actifs, mais donnent des accidents. Il administre aussi l'hypophyse par voie buccale sous forme de cachets ou de comprimés ; l'effet est un peu long à obtenir, mais il est beaucoup plus durable. COTTE spécifie qu'il emploie l'hypophyse dans les *métrorragies* comme médicament d'urgence ou symptomatique, comme l'ergot de seigle ; et comme médication opothérapique dans les *métrorragies* « essentielles ».

BERNARD (Suisse) a employé l'extrait post-hypophysaire (Pituglandol) comme traitement d'urgence dans les *métrorragies* ; l'ergot de seigle sous diverses formes n'a amené aucune amélioration. Le Pituglandol lui a donné d'excellents et rapides résultats, même dans les cas très graves où il aurait dû recourir à une transfusion de sang, si son effet n'avait pas été instantané. Dans toutes les *ménorragies essentielles* des jeunes filles, c'est-à-dire des hémorragies sans cause évidente, dues probablement à l'hypersécrétion ovarienne, il recourt à la médication hypophysaire, qu'il administre en injection intra-musculaire sous forme de Pituglandol, deux à trois centimètres cubes par jour.

VOGEL a fait préparer un extrait pluriglandulaire dans lequel l'hypophyse, le thymus, la glande pinéale sont associés au corps jaune. Cette préparation, présen-

tée sous le nom d' « Hémostop » lui aurait donné de bons résultats dans certains cas de ménorragie.

En résumé, d'après l'avis des différents auteurs que nous venons de passer en revue, l'extrait post-hypophysaire est surtout indiqué aux deux périodes extrêmes de la vie génitale, à la puberté et à la ménopause, alors que, fréquemment, l'hyperovarie provoque des métrorragies très sérieuses. Entre ces deux périodes de l'activité génitale, il faut s'assurer qu'il n'y a ni tumeur, ni infection, ni déviation utérine, et que la malade n'est pas une fausse utérine (cardiopathe, hépatique, etc...). Or, il arrive quelquefois qu'on ne puisse attribuer les hémorragies à aucune de ces causes, et que les traitements habituels ne donnent aucun résultat ; la post-hypophyse est indiquée en ces cas.

Notre Maître, M. le Professeur BINET, a utilisé l'extrait post-hypophysaire surtout dans les *métrorragies* qu'on n'a pu attribuer à aucune cause évidente, et après avoir eu recours le plus souvent au curettage explorateur.

Il a utilisé en injections sous-cutanées l'extrait post-hypophysaire Choay n° 2, qui ne lui a jamais donné d'accidents, comme le prouvent les observations suivantes prises dans son service.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Observation inédite (Service de M. le Professeur BINET)

M^{me} T..., 38 ans, réglée à 15 ans. Règles abondantes et irrégulières. Elle a eu ses dernières règles le 20 août 1932. Depuis le mois de novembre 1932, elle a des hémorragies abondantes.

Le 12 décembre 1932, elle entre au Service gynécologique de M. le Professeur BINET. On pratique un toucher, et on trouve l'utérus haut placé. On perçoit le col, qui est très élevé ; le corps n'est pas perceptible. Le lendemain, on pratique un curettage qui ne ramène aucun débris placentaire. L'utérus est très mou, et volumineux. La cavité utérine mesure 12 centimètres. Pendant et après le curettage, les hémorragies sont abondantes. On fait une injection d'extrait post-hypophysaire, solution Choay n° 2, qui arrête les hémorragies.

Les jours suivants, légères pertes sanguines. L'utérus est encore mou. Pendant trois jours, on pratique des injections post-hypophysaires de la solution Choay n° 2. Le quatrième jour, les hémorragies sont arrêtées, et l'utérus devient plus ferme.

Le 31 décembre 1932, nouvelles pertes sanguines très légères. La cavité utérine mesure 9 centimètres. On pratique une nouvelle injection d'extrait post-hypophysaire.

Le 6 janvier 1933, la malade vient au service pour se présenter de nouveau. Elle n'a plus d'hémorragies. La cavité utérine mesure 7 centimètres cubes.

OBSERVATION N° II

Ménorragies, Métrorragies (Service de M. le Prof. BINET)

Observation inédite

M^{me} G..., 20 ans, réglée à 12 ans. Règles très abondantes, douloureuses, irrégulières. Deux enfants et pas de fausses couches. Elle a eu ses dernières règles le 20 octobre 1932. Depuis le 18 décembre 1932, elle présente des hémorragies continuelles. La malade entre au service de Gynécologie le 2 février 1933. On l'examine, et on trouve l'utérus en position normale, légèrement augmenté de volume. Le col est ramolli.

Le 6 février, on pratique un curettage, et on ramène quelques débris de muqueuse. Les hémorragies continuent ; on fait une injection d'une ampoule de post-hypophyse n° 2, et les hémorragies s'arrêtent. Les suites sont normales ; la malade quitte l'hôpital le 11 février.

OBSERVATION N° III

Métrorragies (Service de M. le Professeur BINET)

Observation inédite

M^{me} M..., 40 ans, réglée à 12 ans. Les règles sont abondantes, douloureuses, irrégulières. Elle a eu un enfant ; pas de fausses couches. La date de son dernier accouchement remonte à l'année 1911. La malade rentre au service le 4 avril 1933 parce qu'elle a des pertes rouges, abondantes, et des pertes blanches depuis le mois de janvier 1933. A l'examen, on trouve son abdomen souple, flasque ; au toucher vaginal, on constate un col induré et de petites indurations autour de son orifice, qui ne saignent pas. Le corps de l'utérus est en rétroversion, difficile à percevoir. Le 5 avril 1933, on pratique un curettage ; la cavité de l'utérus est agrandie ; elle mesure 9 centimètres. On ramène quelques débris de mu-

queuse. L'hémorragie ne s'arrête pas. Le lendemain, on lui administre une injection d'une ampoule de post-hypophyse Choay n° 2. On répète l'injection tous les jours jusqu'au 13 avril ; la patiente a eu au total sept injections de post-hypophyse. Depuis, elle ne présente plus d'hémorragies et va très bien actuellement.

OBSERVATION N° IV

Métrorragies abondantes (Service de M. le Professeur BINET)
Observation inédite

M^{me} J..., 40 ans, réglée à 11 ans. Elle présente toujours des règles abondantes et irrégulières. Elle a deux enfants, et elle n'a pas eu de fausses couches. Comme maladie antérieure, elle ne signale qu'une diphtérie à 7 ans. Ses parents et ses frères sont bien portants. La patiente rentre au service parce qu'elle présente des hémorragies utérines, depuis le 5 février 1933, qui durent jusqu'à l'heure actuelle, 21 mars 1933, date de son entrée. Au toucher vaginal, on trouve que l'utérus est rétrofléchi, gros, peut-être fibromateux. On diagnostique donc une rétroflexion utérine, et on recourt au traitement chirurgical. On opère la malade le 27 mars 1933.

On trouve un utérus légèrement augmenté de volume en rétroflexion, flanqué à droite d'un kyste hématique de l'ovaire, du volume d'une mandarine environ. Au cours de l'intervention, le kyste se rompt et laisse échapper un liquide brun-chocolat. Les ovaires sont petits (ovaires de vieille femme). On pratique une hystéropexie et on fixe l'utérus au niveau de l'isthme par trois crins. On ferme le ventre en quatre plans de suture sans drainage.

Les suites opératoires sont normales, mais la malade présente toujours des métrorragies. Le 3 avril, on lui pratique une injection post-hypophysaire de la solution Choay n° 2,

le lendemain les hémorragies diminuent, et on pratique une nouvelle injection, ce qu'on répète aussi le 5 avril. Au 13 avril les hémorragies se sont arrêtées complètement à la suite de ces injections.

OBSERVATION N° V

Métrorragies (Service de M. le Professeur BINET)

Observation inédite

M^{me} G..., 35 ans, réglée à 13 ans. Elle a eu un enfant ; n'a pas eu de fausses couches. La malade vient au service le 2 février 1928 parce qu'elle présentait des pertes rosées au mois de novembre et de décembre, et des pertes abondantes rouges avec des caillots du 26 décembre au 26 janvier.

Au toucher vaginal, on a trouvé un gros col et l'utérus un peu fléchi en avant ; mais les annexes étaient saines. La malade revient le 23 février ; elle a eu des pertes rouges du 7 au 22. On fait un curetage, et on ne retire que quelques caillots et des débris de muqueuse.

Le 5 mars 1933, la malade revient au service, parce qu'elle a des règles irrégulières depuis un an et des pertes rouges depuis 21 jours. On pratique un toucher et on trouve l'utérus en position normale. On administre à la malade des injections d'extrait post-hypophysaire quatre jours de suite, et les hémorragies s'arrêtent complètement.

Les cinq observations prises dans le service de M. le Professeur BINET nous montrent que la post-hypophyse Choay n° 2 a agi premièrement comme médicament symptomatique, en contractant les parois utérines et en diminuant la cavité de l'utérus (observation I : utérus dont la cavité montre 12 centimètres, devient ferme et

ne mesure plus que 7 centimètres après quatre injections post-hypophysaires) ; deuxièmement comme médicament opothérapique, agissant probablement comme frénateur de l'ovaire, puisque ces malades présentaient toujours des règles abondantes depuis la puberté, et le curettage n'amenait que quelques débris de muqueuse.

OBSERVATION N° VI

*Ménorragie.. — G. BERNARD, Revue Médicale
de la Suisse Romande, 1928*

X..., 19 ans, rougeole en bas âge. Pas d'autres maladies. Constitution neuro-arthritique, avec pityriasis récidivant et rebelle à tous les traitements usuels.

Règles à douze ans et demi, très abondantes, régulières, malgré le repos au lit, durant de sept à huit jours, indolores et laissant toujours un état de fatigue marqué. Trois ou quatre fois par an, les règles apparaissent sous la forme de véritables hémorragies nécessitant un repos au lit d'une quinzaine de jours, et l'interruption du travail. L'examen per rectum ne révèle rien d'anormal du côté des organes génitaux. On prescrit des comprimés de gynergène, trois par jour, en commençant deux jours avant le début présumé des règles, et en continuant le traitement pendant toute la durée de l'écoulement de sang. On ne constate aucune amélioration quelconque, malgré le repos au lit pendant les trois premiers jours de l'écoulement menstruel.

Le « Pituglandol Roche » en injection intramusculaire, à raison de deux centimètres cubes par jour pendant trois jours au début des règles a un effet excellent. La malade n'a plus besoin de garder le lit ; l'hémorragie devient peu abondante, et de durée normale (trois à quatre jours).

OBSERVATION N° VII

Métrorragie émotive (M. FABRE, thèse de Paris, 1921 :

Les métrorragies émotives)

M^{lle} C..., couturière, 24 ans. Vient consulter le 10 janvier 1921 pour métrorragie. La malade a été réglée à l'âge de 14 ans ; ses règles duraient huit jours, et étaient très douloureuses le premier jour.

A 18 ans, anémie, arrêt des règles pendant sept mois. Puis retour à l'état normal. Depuis un an et demi, c'est-à-dire depuis le retour chez elle d'une sœur hypocondriaque qui crée constamment des scènes dans le ménage, la malade a vu plusieurs fois ses règles augmenter de volume à la suite d'une dispute.

Il y a deux mois, au moment où, à nouveau, elle attendait le retour de ses règles, le lendemain d'une dispute, apparaît une abondante métrorragie. Depuis, elle n'a cessé de perdre. Au moment où elle vient nous trouver, cette malade, bien qu'affaiblie, présente un état général relativement bon. Elle est normalement conformée. Poumons, reins, appareil digestif ne nous révèlent rien d'anormal. Cœur normal. Au point de vue gynécologique : l'utérus et les annexes sont normaux. Nous ordonnons le repos et les irrigations d'eau bouillie tiède, et nous pratiquons, à deux jours d'intervalle, trois piqûres d'extrait hypophysaire. La métrorragie disparaît. La malade est partie à la campagne, et nous a fait savoir qu'elle se portait très bien et que ses règles étaient réapparues normalement.

OBSERVATION N° VIII

Ménorragies virginales (L. LESAGE, *Hypophyse et appareil utéro-ovarien*, thèse de Paris, 1917-1918)

Marguerite Gros..., 16 ans, entre à l'hôpital pour des pertes de sang abondantes.

Sa mère est tuberculeuse et son père éthylique ; quatre de ses frères sont morts de méningite. La malade est une arriérée ; elle fut réglée pour la première fois il y a trois mois ; ses règles durèrent presque tout le mois de mai ; quant aux troisièmes, elles apparurent le 8 juin, et la malade entre le 13 dans le service. On lui fait des applications de glace sur le ventre, on donne des douches plantaires froides, et la malade prend trois cachets de poudre d'hypophyse tous les jours. Le 18 juin, les pertes sont arrêtées.

Le 20 juin, elles reprennent ; le traitement hypophysaire est suspendu ; des injections d'émétine sont pratiquées.

28 juin : les pertes ont été peu modifiées par l'émétine.

5 juillet : les pertes sont arrêtées.

29 juillet : les règles ni les pertes n'ont reparu. La malade ne prend plus que de la gélatine ; elle prétend souffrir du ventre.

5 août : quelques apparences de règles ; suintement depuis quatre jours.

7 août : aucun écoulement ; les pertes sont arrêtées, et la malade sort le 16 août.

Cette observation nous montre que l'hypophyse influence aussi bien les hémorragies par la voie buccale, et que l'émétine n'a eu aucune action favorable sur l'hémorragie.

OBSERVATION N° IX

Métrorragies depuis trois mois (JAYLE, Presse Médicale, 1914)

R..., 25 ans, IIIpare, réglée à 15 ans.

Vient parce qu'elle perd du sang rouge tous les jours depuis trois mois. Aucune douleur abdominale. Douleurs de reins et céphalée depuis dix jours.

Durant sept jours, injection quotidienne d'une demi-

ampoule d'extrait hypophysaire. L'hémorragie a presque entièrement disparu après la première et définitivement après la troisième.

La céphalée et les maux de reins ont disparu rapidement.

OBSERVATION N° X

Ménorragies de la puberté

(DEUTSCH, *Zentralblatt f. gynäkol.*, 1914, XXXVIII, p. 545)

S. M..., âgée de 13 ans. Réglée depuis un an. Les règles viennent après un intervalle de deux semaines, et sont très abondantes ; elles durent de huit à dix jours.

La malade rentre à l'hôpital le 19 avril 1914 ; elle perd du sang rouge depuis dix jours.

On lui fait chaque jour, depuis son entrée à l'hôpital, une injection momentanée d'un centimètre cube de Pituglandol pendant huit jours.

L'hémorragie s'améliore successivement, et après la quatrième injection, elle cesse complètement.

La malade quitte l'hôpital après huit jours ; son état général est très amélioré.

Depuis, la patiente a reçu encore sept injections.

Les règles, au mois de mai, ne sont plus douloureuses, et ne durent que deux jours ; de même au mois de juin, après un intervalle de cinq semaines.

Au mois de juillet, les règles durent sept jours, mais ne sont ni abondantes, ni douloureuses. Depuis, la malade ne subit aucun traitement.

Dans ce cas, la post-hypophyse a non seulement diminué l'abondance des règles, mais les a encore régularisées.

OBSERVATION N° XI

Métrite, ovarite double, paramétrite

(JAYLE, *Presse Médicale*, 1914)

M..., 23 ans, réglée à 17 ans. Métrite avec hypertrophie énorme du col, ovarite double, plus marquée à gauche, paramétrite et pelvipéritonite.

Du 12 janvier au 13 février, dix injections sous-cutanées d'hypophyse. Amélioration immédiate des douleurs et des pertes. Les règles de janvier ont duré trois jours seulement. A la sixième injection, les douleurs avaient complètement disparu. Le col s'est amélioré, mais n'est pas guéri, et un taritement à l'air chaud est institué. En mars, l'amélioration se maintient. On fait une injection tous les six jours. En fin mars, se trouve très bien. A eu ses règles deux fois depuis le début du traitement ; elles ont été moins abondantes, et n'ont pas fatigué la malade comme auparavant.

La post-hypophyse, dans ce cas de métrite, ovarite, a tari les écoulements et atténué les douleurs.

OBSERVATION N° XII

Métrorragie, utérus fibromateux

(L. LESAGE, Thèse de Paris, 1917-1918)

Gal..., 48 ans, entre le 11 juin 1914 pour des métrorragies. Elle a été réglée à 13 ans, règles normales en durée et en quantité. Trois grossesses suivies d'accouchements normaux. Il y a six semaines, la malade eut la grippe et les règles, qui devaient venir à cette époque, furent retardées de huit jours, l'émission sanguine persiste depuis, s'améliorant légèrement par le repos au lit.

A l'examen, on constate un utérus fibromateux en anté-roflexion.

A partir du 19, on injecte 0 gr. 02 d'émétine par jour pendant trois jours sans aucun résultat.

Du 21 au 28, on fait quotidiennement une piqûre d'un centimètre cube d'extrait d'hypophyse total Choay ; l'amélioration est nette, et les pertes sont arrêtées.

Dans les fibromes, l'hypophyse agit efficacement sur les hémorragies, mais n'influence guère l'état anatomique de l'organe.

MODE D'EMPLOI DE L'EXTRAIT POST-HYPOPHYSAIRE

Les glandes utilisées proviennent généralement du bœuf ou du veau. Leur mauvaise conservation en a fait rejeter l'emploi à l'état frais ; on se sert par la voie gastrique de poudre d'hypophyse desséchée dans le vide à température basse, et prise en cachets ou comprimés. Cette poudre représente environ cinq fois son poids d'organe. Pour les extraits injectables, les laboratoires d'opothérapie, en France et à l'étranger, ont adopté chacun un mode personnel de préparation et de dosage.

Depuis quelques années, les auteurs américains ont caractérisé séparément, et préparé les principes responsables de l'action hypertensive, d'une part, et de l'action sur la fibre lisse, d'autre part ; ils ont dénommé « vasopressine » le premier, et « ocytocine » le second.

La post-hypophyse se prend par la bouche, ou en injections. En ce qui concerne le traitement post-hypophysaire par la voie buccale, tous les auteurs ne sont pas d'accord sur son efficacité par cette voie. Choay, par exemple, affirme que l'extrait post-hypophysaire n'agit pas *per os*, tandis que JAYLE, FABRE, DALCHÉ citent des observations où la post-hypophyse était administrée par la voie gastrique avec des résultats satisfaisants. COTTE dit même que l'effet de la post-hypophyse par voie buccale est plus prolongé que par injection. Nous concluons, par conséquent, que la post-hypophyse peut être tout

aussi bien utilisée avec succès par la voie buccale, sans en avoir toutefois l'expérience personnelle. Quant aux injections, on recourt à la voie hypodermique ou intra-musculaire ; l'injection intra-veineuse est contre-indiquée en gynécologie, plus encore qu'en obstétrique. Avant de pousser l'injection, on s'assure que l'aiguille n'a pas pénétré dans une veine. Pour éviter les troubles digestifs et vaso-moteurs que l'injection pourrait provoquer pendant la période digestive, on la fera soit le matin à jeun, soit à la fin de la matinée ou de l'après-midi.

Le choix de la région importe peu (fesses, flanc, cuisses). Il faut signaler toutefois la technique préconisée par KÖCH. Cet auteur, après avoir introduit le spéculum ou des valves, donne une injection et attiré légèrement le col en bas, enfonce dans la lèvre antérieure du col, à mi-hauteur de celui-ci, et sur une profondeur d'un à deux centimètres, une longue aiguille de platine. Puis, après s'être assuré qu'il ne s'écoule pas de sang par le culot de cette aiguille, il pousse son injection d'extrait hypophysaire.

JACOBS a préconisé récemment une technique analogue. On doit évidemment, d'après cet auteur, réserver de semblables procédés aux hémorragies particulièrement graves.

Quant aux doses, elles diffèrent avec chaque auteur et selon les produits qu'ils emploient. En France, on recourt le plus souvent aux solutions d'extrait post-hypophysaire Choay : nous avons employé, dans le service de M. le Professeur BINET, la solution Choay n° 2 avec des résultats satisfaisants.

CONCLUSIONS

I. — L'étude *pharmacodynamique* de l'extrait post-hypophysaire nous montre les actions suivantes sur l'appareil utéro-ovarien :

1° Action constrictive sur les fibres musculaires lisses de l'utérus.

2° Action vaso-constrictive sur les vaisseaux utéro-ovariens.

3° Action coagulante sur le sang.

4° Action frénatrice sur la sécrétion interne de l'ovaire.

On peut donc avoir recours à l'extrait post-hypophysaire comme médicament hémostatique. Il est surtout indiqué aux deux périodes extrêmes de la vie génitale, à la puberté et à la ménopause, alors que fréquemment l'hyperovarie provoque des métrorragies très sérieuses.

Entre ces deux périodes de l'activité génitale, il faut s'assurer qu'il n'y a ni tumeur, ni infection, ni déviation utérine, et que la malade n'est pas une fausse utérine (cardiopathe, hépatique, etc...).

Or, il arrive quelquefois qu'on ne puisse attribuer les hémorragies (métrorragies fonctionnelles) à aucune cause évidente, et dans lesquelles le traitement habituel ne donne aucun résultat ; ici, l'extrait post-hypophysaire trouve aussi son emploi.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AARONS. — On the use of pituitary extract in obstetrics and gynecology. — *Lancet*, 1910, II, 1928.
- AMIAUX, BROUHA, SIMONNET. — Action vaso-motrice périphérique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, page 233.
- ANOSOFF. — Contribution à l'étude du traitement des hémorragies chez les ictériques. — *Soc. des Chirur. de Moscou*, 1914.
- ARRIGHI. — Contribution à l'étude de la valeur thérapeutique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. — *Thèse de Montpellier*, 1927-1928.
- BAB. — Pituitrin als stypticum. — *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1911, LVIII, 1.554.
- BALLARD. — La médication opothérapique hypophysaire en obstétrique et en gynécologie. — *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 1919, XI, 246.
- BANDLER. — The value of pituitary extracts in obstetric and gynecology. — *American Journal of Obstetrics*, 1916, LXXIII, 77-92.
- BELLE et OTT. — Cités par CARNOT.
- BERNARD. — Les ménorragies des jeunes filles et leur traitement. — *Revue de la Suisse Romande*, 1928.
- BINET. — La vie sexuelle de la femme. Introduction à la gynécologie. — Un volume à l'*Expansion Scientifique Française*, édit. 1932, page 94 et suivantes.
- BINET. — La gynécologie indispensable. Méthodes actuelles d'examen et de traitement. — Un volume à l'*Expansion Scientifique Française*, édit. 1934, page 185 et suivantes.
- BINET et M^{lle} WEISSMANN. — A propos de l'emploi du lobe postérieur d'hypophyse dans les métrorragies. — *Soc. de Gynécologie et d'Obstétrique*, 15 février 1933.

- BINET. — Les tendances actuelles de l'endocrinothérapie en gynécologie. — *Acta medica latina*, mai-juin 1933.
- BLANCHARD, PENAN et SIMONNET. — Le problème des glandes à sécrétion interne, tome XII. — *Les Presses Universitaires de France*, 1929.
- BROUHA et J.-L. WODON. — Les rapports entre l'hypophyse et les organes génitaux chez la femme. — *Gynécologie et Obstétrique*, 1929, tome XX, n° 2, août.
- CARNOT. — Les hormones post-hypophysaires. — *Gazette Médicale de France*, 15 juin 1930, 12, 297.
- CHOAY (A.). — Les préparations hypophysaires dans la pratique médicale. — *La Gazette Médicale du Sud-Est*, 1^{er} juillet 1931, n° 13.
- COLLIN. — La neurocrinie hypophysaire. — *Arch. de Morphol. générale et expérimentale*, 1928 (Paris, Doin).
- COTTE. — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme, 1931, 2^e édition.
- DALCHÉ. — L'hypophyse dans le traitement des maladies des femmes. — *Revue mensuelle de Gynécologie et d'Obstétrique*, mai 1918.
- DEUTSCH. — Behandlung der Adolescentenblutungen mit Pituglandol. — *Zentralblatt für gynäkologie*, 1914, XXXVIII, 545.
- ETIENNE et PARISOT. — *Archives Méd. expérim.*, 1908.
- FABRE. — Les métrorragies émotives. — *Thèse de Paris*, 1921. — L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et les métrorragies. — *Comptes rendus de la Société Française de Gynécologie*, janvier 1933.
- FROMME. — Zur Behandlung der Amenorrhoe. — *Zentralblatt für gynäkologie*, 1912, XXXVI, I, 366.
- HEYER. — Pituigan in der Geburtshilfe und Gynäkologie. — *München med. Wochenschr.*, 77, 364-365, février 1930.
- JACOBS. — Les injections intra-parenchymateuses de pituitrine dans les cas d'insuffisance utérine. — *Journal Belge de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1914, I, 11.

- JAYLE. — L'opothérapie hypophysaire en gynécologie, résultats immédiats. — *La Presse Médicale*, 1914, XXII, 244.
- JAYLE. — L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et les métrorragies. — *Comptes rendus de la Société Française de Gynécologie*, mars 1933.
- KOCH. — Zur Behandlung schwerer menorrhagien durch portio injektionen (pituitrin, secale). — *Archiv. für gynäkologie*, 1912, XCVIII, 712.
- KOCHER. — Cité par COTTE.
- KRATODIVIL. — Der Hypophysen-extrakt und seine Anwendung in der Gynäkologie und Geburtshilfe. — *Anal. in Zentralblatt für Gynäkologie*, 1913, XXXVIII, 509.
- LEBEAUME. — Les indications thérapeutiques de l'hypophyse en obstétrique et gynécologie. — *L'Union Médicale*, janvier 1930, page 8.
- LEHMAN. — Zur Wirkung der Hypophysen-extrakt. — *Zentralblatt für gynäkologie*, 1912, XXXV, I, 147.
- LESAGE. — Hypophyse et appareil utéro-ovarien. — *Thèse de Paris*, 1918-1919.
- MARX. — Clinical experience with pituitrin in obstetrics and gynecology. — *American Journal of surgery*, 1913, 344.
- MAHON. — Recherches sur le mode d'action comparé des extraits hypophysaires et des produits ergotés. — *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 25, 165-73, février 1930.
- MASSE et FABRE. — Extrait hypophysaire et métrorragie. — *Gynécologie et Obstétrique*, Paris, V, 228-230.
- MOUZON. — *Presse Médicale*, n° 7, 1924.
- OLIVIER et SCHOEFFER. — *Journal of Physiology*, 1895.
- PENAN et SIMONNET. — Etude sur le principe actif du lobe postérieur de l'hypophyse. — *Bull. Soc. Chim. Biol. Paris*, 1926, VIII.

- PERRIN, HANS et STEFANOVITCH. — Recherches cliniques sur le rôle antihémorragique de l'extrait d'hypophyse. — *Paris Médical*, t. XIII, n° 10, 10 mars 1923.
- PIERRA. — L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et les métrorragies. — *Comptes rendus de la Société Française de Gynécologie*, février 1933.
- POULIOT. — Les extraits hypophysaires en obstétrique et en gynécologie. — *Expansion Scientifique Franç.*, 1921.
- RENON et DELILLE. — *Société de Thérapeutique*, 1907.
- SCHRÖDER. — Methodisches zur Messung von Uteruskontraktionen nebst Beobachtungen über die normale Menstruation und deren Beeinflussbarkeit durch Gynergen und Hypophysin. — *Zeits. f. Geburt. u. Gyn.*, 1927, t. 91.
- THAON. — *Thèse de Paris*, 1909.
- TURPAULT. — L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et les métrorragies. — *Comptes rendus de la Société Française de Gynécologie*, février 1933.
- VOGEL. — Traitement des troubles menstruels à l'aide d'une préparation pluriglandulaire. — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1926, XXXIX, n° 47.
- WEIL. — Cité par COTTE.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER.	7
A. — Aperçu anatomo-histologique de l'hypophyse ..	7
I. — Résumé anatomique	7
II. — Résumé histologique	8
B. — Physiologie du lobe postérieur de l'hypophyse ..	9
CHAPITRE DEUXIEME.	11
A. — Pharmacodynamie des extraits de lobe posté- rieur de l'hypophyse	11
I. — Action sur la circulation et le cœur ..	12
II. — Action sur la coagulation du sang	13
III. — Action sur les fibres musculaires lisses ..	13
IV. — Action sur l'ovaire	15
B. — Influence de l'état du tractus génital sur l'ac- tion des extraits post-hypophysaires	16
CHAPITRE TROISIEME. — Etiologie et pathogénie des hémorragies utérines	19
CHAPITRE QUATRIEME. — Applications des extraits post-hypophysaires dans les hémorragies utérines en gynécologie	25
OBSERVATIONS	37
MODE D'EMPLOI DE L'EXTRAIT HYPOPHYSIAIRE ..	47
CONCLUSIONS	49
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	51

Vu :

Nancy, le 19 Janvier 1934.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
PERRIN.

Vu :

Nancy, le 20 Janvier 1934.

LE DOYEN,
L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 22 Janvier 1934.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE NANCY,
BRUNTZ,
Président du Conseil de l'Université

